

Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В последние годы значительно вырос интерес врачей разных специальностей к проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей и взрослых. Это связано с широким распространением заболевания и теми тяжелыми осложнениями, которые оно вызывает.

Причины возникновения ГЭРБ изучены недостаточно. Согласно современным представлениям, в патогенезе заболевания могут играть роль многочисленные факторы, ведущими из которых являются: 1) недостаточность антирефлюксного механизма кардии; 2) нарушения опорожнения желудка; 3) агрессивность рефлюксата; 4) эффективность клиренса пищевода; 5) резистентность слизистой пищевода [13,99,114].

Антирефлюксный механизм кардии. Механизм, предотвращающий обратный заброс из желудка в пищевод до настоящего времени окончательно не выяснен. Многие авторы считают его комплексным, состоящим из анатомических и физиологических факторов [111].

К анатомическим факторам относят: острый угол Гиса, ножки диафрагмы, слизистой клапан Губарева, внутрибрюшной отдел пищевода, диафрагмально-пищеводную связку, левую долю печени, нижние доли легких, расширенное сердце [1,5,23,111]. Создается впечатление, что нет ни одного органа или структуры вблизи пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), которые бы не участвовали в предотвращении рефлюкса.

К физиологическим факторам относят нижний пищеводный сфинктер (НПС), повышенное внутрибрюшное давление, различные медиаторы (гастрин, простагландины, катехоламины и т.д.), действующие на НПС [111]. По литературным данным трудно судить какой из этих механизмов является ведущим. Каждый из них имеет своих сторонников и противников.

В качестве имеющих значение факторов обычно выделяют: угол Гиса, диафрагму, клапан Губарева, брюшной отдел пищевода и НПС. Физиологические факторы - брюшное давление и медиаторы, как правило, рассматривают в тесной связи с теми структурами, на которые они непосредственно влияют: брюшной пищевод и НПС [111].

Острый угол Гиса между пищеводом и дном желудка, в прошлом многие авторы считали главным механизмом по предотвращению рефлюкса. Общепринято мнение, что при остром угле Гиса, повышение давление в области дна желудка способствует замыканию брюшного отдела пищевода [23,89]. Нарушение этого угла, например при эзофагеальных грыжах, считалось главной причиной ГЭР. Однако ГЭР возникает не у всех больных эзофагеальными грыжами. Многие млекопитающие не имеют угла Гиса, однако, сохраняют полную компетенцию кардии [5]. В последние годы угол Гиса, как антирефлюксный механизм упоминается редко. Проведенные в нашей клинике исследования показали, что угол Гиса не является постоянной величиной. Он может меняться у одного и того же больного в зависимости от того, открыт или нет брюшной отдел пищевода [3]. Слизистый клапан Губарева может присутствовать или нет у человека. Этот клапан особенно выражен у собак, однако его резекция не приводит к эзофагиту

[5,33]. В настоящее время этому фактору не придается большого значения. Возможно, он играет роль в удержании газа в желудке в вертикальном положении [23]. С другой стороны, есть мнение, что складка Губарева может создавать градиент давления в ПЖП у трупов [120]. Эта складка хорошо видна при эзофагоскопии у здоровых людей, и часто отсутствует у больных ГЭРБ. Поэтому L.D. Hill e.a. 1996, полагают, что этот показатель лучше отражает состояние кардии, чем давление НПС, и предлагают использовать его для классификации состоятельности ПЖП во время эзофагоскопии [120]. Однако большинство исследователей считает, что клапан Губарева не влияет на показатели давления в ПЖП [33].

Абдоминальный отдел пищевода может работать как мягкая трубка, которая сжимается из-за повышенного внутрибрюшного давления и отрицательного, «присасывающего» давления в грудном отделе пищевода [23]. Поэтому важен достаточно длинный брюшной отдел пищевода. С другой стороны, повышение внутрибрюшного давления ведет к повышению давления в желудке [23,66]. Поскольку внутрижелудочное давление состоит из внутрибрюшного и давления, генерируемого стенкой желудка [23], понятно, что сам по себе брюшной сегмент пищевода является слабым барьером для рефлюкса [66]. Данная теория не объясняет, почему давление в абдоминальном пищеводе намного выше давления в желудке. Это возможно только при наличии в этой зоне сфинктера (НПС).

Диафрагме, особенно правой её правой ножке, в прошлом отводили важную роль в закрытии кардии. Затем было выявлено, что эзофагит может отсутствовать при параличе диафрагмы, её повреждении или смещении кардии из зоны хиатуса [5]. Было также обнаружено, что рефлюкс-эзофагит может возникать даже при полной состоятельности диафрагмы. В естественных условиях трудно определить значение диафрагмы, поскольку её давление накладывается на давление НПС, расположенного в этой же области [43]. Однако исследования на крысах, имеющих относительно длинный абдоминальный отдел пищевода, показали, что на вдохе диафрагма может создавать такое же давление ($13,8 \pm 6,5$ мм.рт.ст.), что и НПС ($14,8 \pm 8,6$ мм.рт.ст.) [43].

В литературе отмечается двойственное значение диафрагмы в патогенезе ГЭРБ. С одной стороны, сокращение её ножек препятствует рефлюксу в пищевод [24,65], с другой, сокращение диафрагмы, особенно на вдохе, препятствует очищению пищевода от рефлюксата [65]. Проведенные в нашей клинике исследования [3], а также литературные данные последних лет [65], позволяют предположить, что в области ПЖП имеется двухмоментный сфинктер, состоящий из поперечно-полосатой мускулатуры ножек диафрагмы и гладкомышечного НПС.

Согласно современным представлениям, механические факторы не могут создать эффективный барьер для рефлюкса содержимого желудка в пищевод. Механистический подход не позволяет также объяснить почему кардия раскрывается при невысоком давлении (2-3 мм.рт.ст.) в пищеводе и остается закрытой при давлении в желудке выше 40 мм.рт.ст. Повышенное давление желудка, при наличии механических клапанов, должно препятствовать поступлению пищи из пищевода. Однако это никогда не наблюдается. Объяснить функцию пищевода можно только в том случае, если предположить, что его

дистальный отдел обладает свойствами сфинктера с вполне определенными свойствами [5].

Нижний пищеводный сфинктер до настоящего времени не имеет анатомических доказательств. Большинство исследователей не обнаруживает образований, подобных сфинктеру в области ПЖП [16,111,119]. Однако они же указывают, что дистальный отдел пищевода обладает всеми физиологическими характеристиками сфинктера и этим резко отличается от соседних отделов пищевода и желудка. Сложное «поведение» этого отдела пищевода, нельзя объяснить наружной компрессией. Другие авторы, считая, что «функциональный» сфинктер без анатомического субстрата является нонсенсом, продолжают активные поиски в этом направлении [5]. Было обнаружено, что в кардии имеется утолщение циркулярного слоя мускулатуры в два и более раза по сравнению с другими отделами пищевода [5,78]. Это утолщение существует в любом возрасте, но наиболее оно выражено у детей 1-3 лет [5]. Циркулярная мускулатура более выражена со стороны большой и малой кривизны желудка [59,102], с чем связывают асимметрию давления НПС [78]. Детальные исследования последних лет показали, что слева мускулатура состоит из длинных косых петлеобразных волокон, переходящих на желудок (воротник Гельвеция). Справа она представлена волокнами, охватывающими пищевод по полуокружности [59,102].

Существует мнение, что исследования на секционном материале или консервированных препаратах пищевода могут вводить в заблуждение [5]. Однако недавние исследования с использованием внутрипищеводной ультрасонографии с манометрией, подтверждают наличие утолщения циркулярной и продольной мускулатуры в зоне НПС [78].

Терминальный отдел пищевода обладает выраженными физиологическими признаками сфинктера. В этой области манометрически определяется зона повышенного давления определенной длины [59,79,124]. При эндоскопии можно наблюдать, что этот сегмент сомкнут на всех фазах дыхания, в отличие от тела пищевода [120]. Рефлюкс часто развивается при поражении мускулатуры пищевода, например, при склеродермии или полимиозите, когда нормальная анатомия зоны сохранена [1,111].

Приводимые в литературе данные базального давления и длины НПС противоречивы. Это можно объяснить несколькими причинами. На показатели давления влияют состояние больного: сон или бодрствование [53,60,100], время после приема пищи [10,46,87,115], положение тела, физические и психологические нагрузки [71,86].

Состоятельность сфинктера зависит не только от давления, но и от его длины. Поэтому для оценки функции НПС рекомендуют определять объем давления, путем умножения давления на длину НПС [59,124]. Имеет также значение в какой точке НПС измеряется давление. Было выявлено, что давление выше слева, а длина справа [78,102]. Поэтому более точно компетентность НПС, по-видимому, отражает внутренний векторный объем давлений, когда давление измеряется на разных уровнях и направлениях с последующей компьютерной обработкой [59,83,124,130].

Мускулатура НПС, в целом имеет меньший порог ответной реакции на действие нейрогуморальных факторов и более низкую чувствительность на нервные

влияния, чем другие отделы пищевода. В отличие от других отделов пищевода, НПС контролируется интрамуральной нервной системой со слабым участием преганглионарных волокон вагусов. Важным водителем ритма здесь являются интерстициальные клетки Cajal. Это означает, что НПС имеет автономную иннервацию [21,26,112,125].

Основным медиатором, отвечающим за сокращение пищевода и тонус НПС, является ацетилхолин [51,108,117], который активирует протеинкиназу C [114]. В пищеводе действует кальций-независимая протеинкиназа C-эпсилон, а в области НПС – зависящая от кальция протеинкиназа C-бетаII [112]. По данным P.Biancani e.a. 1997, для эффективного сокращения пищевода и НПС требуется внеклеточный Ca⁺⁺, а для сохранения тонуса НПС нужен Ca⁺⁺ внутриклеточный [114]. Возможно с этим связаны различные виды сократительной активности в пищеводе и НПС.

За расслабление пищевода и НПС, согласно последним данным отвечает неадренергическая, нехолинергическая иннервация (NANC), где главным медиатором является монооксид азота (NO) [47,52,108,125]. В расслаблении НПС важную роль играет также вазоактивный кишечный пептид (VIP), стимулирующий аденилатциклазу, ингибитор протеинкиназы C [29,52,108,117]. Электростимуляция интрамурального нервного аппарата НПС приводит к его расслаблению вследствие выделения NO [89,95,117], или активации β -адренорецепторов [98]. Угнетение иннервации ведет к повышению давления НПС за счет мышечных влияний [95,117].

В 70-80 годы частые срыгивания у грудных детей пытались объяснить морфологической или функциональной незрелостью НПС [2,6,9,23,113]. Считалось, что повышение давления НПС до удовлетворительного уровня происходит через 6-7 недель [23], или даже через 18-24 мес. [9,113] после рождения ребенка. С.Я.Долецким 1986, были предложены схемы по «управлению» созреванием. Детям назначалось симптоматическое лечение в расчете на «дозревание» организма [6]. Однако в последствие было выявлено, что новорожденные дети имеют достаточно развитый слой циркулярной мускулатуры в области НПС [5,119]. Поэтому предположили, что незрелость носит функциональный характер вследствие недоразвития нервной системы [5,22]. С другой стороны, манометрические исследования показали, что новорожденные дети, в том числе недоношенные, имеют выраженное давление НПС и выраженный антирефлюксный механизм, по крайней мере, после 27 недель внутриутробного развития [87,94]. У этих детей часто имеют место нарушения перистальтики пищевода, что может приводить к нарушению клиренса [87]. Однако эти нарушения также проходят после 31 недели внутриутробного развития [87]. Предполагают, что у половины грудных детей срыгивания могут быть связаны с повышенным внутрибрюшным давлением, которое обычно нормализуется к 1,5-2 годам [118].

Недостаточная барьерная функция НПС проявляется, прежде всего, в снижении базального давления [13,48,79,96,122]. Однако было установлено, что полное отсутствие давления НПС (халазия), встречается только у 8% детей с ГЭРБ [72]. В 20-40% случаев патологический ГЭР развивается при нормальном давлении НПС [80], а повышенное давление НПС имеет место у 5-10% больных ГЭРБ [70,80,121]. Статистически достоверное снижение базального давления НПС

обычно обнаруживается при тяжелом эзофагите [14,20,81], особенно при развитии эпителия Барретта [37,116]. Поэтому T.R. DeMeester 1987, предложил определять состоятельность НПС по трем факторам: 1) базальное давление; 2) общая длина НПС; 3) длина брюшного отдела пищевода. Компетентность НПС не нарушается, если у взрослых базальное давление НПС больше 6 мм.рт.ст., общая длина НПС больше 2 см., а его внутрибрюшинная часть больше 1 см. [109]. Впоследствии было выявлено, что недостаточность по этим показателям имеет место только у 60% больных ГЭРБ [80]. Это не позволяет понять почему ГЭР возникает у остальных больных.

Детальные манометрические исследования последних лет показали, что рефлюкс чаще всего происходит во время транзиторных расслаблений НПС (ТРНПС). ТРНПС – это внезапное спонтанное расслабление НПС, не связанное с глотанием [32,65,72,107]. Критериями ТРНПС являются: 1) отсутствие глотания не менее чем за 4-5 сек. до расслабления и не менее 2 сек. после; 2) скорость падения давления НПС не менее 1 мм.рт.ст. в сек.; 3) время расслабления более 10 сек.; 4) остаточное давление НПС 2 мм.рт.ст. и менее [63,72].

ТРНПС являются причиной ГЭРБ у 60-80% больных [86,99]. В остальных случаях ГЭР возникает вследствие расслабления НПС в ответ на глотание или из-за исходно низкого давления НПС [13,72]. У здоровых людей также наблюдается примерно один эпизод ТРНПС в час сопровождающийся физиологическим рефлюксом, не приводящим к эзофагиту [38,39,99,123].

Причины ТРНПС до сих пор неизвестны [87]. Они наблюдаются при растяжении или раздражении водой или воздухом глотки и верхних отделов пищевода [25,54,67]. Значение подобной стимуляции не ясно. Возможно, что здесь играют роль влияния из заднего ядра вагуса [38,39]. ТРНПС также отмечаются при повышении давления в желудке, что связывают с афферентным сенсорным влиянием из желудка через вагус на НПС [19,27,68,110]. Предполагается, что ТРНПС запускаются холецистокинином, который через серотонин действует на 5-HT₃ рецепторы [46,110], или прямо воздействует на рецепторы А холецистокинина и этим стимулирует синтез NO [27,68]. С другой стороны было выявлено, что уровень холецистокинина у больных ГЭРБ достоверно ниже, чем у здоровых людей [49]. Возможно ТРНПС вызывает гамма-аминобутирическая кислота (GABA), ингибирующая проведение в ЦНС [32]. ТРНПС не сопровождаются изменением тонуса или моторики других отделов пищевода, что указывает на избирательность механизма их запуска [45]. ТРНПС провоцируются жирной пищей и частота их возрастает после еды [63].

Повышенное давление в желудке, согласно данным многих исследователей, может играть роль в патогенезе ГЭРБ [23,45,53]. По образному выражению J. Voix-Ochoa 1986, «дверь не откроется, если её не толкнуть» [23]. Повышение давления в желудке возможно вследствие: 1) задержки опорожнения желудка [53,55]; 2) повышения внутрибрюшного давления [23,118]; 3) нарушения координации между перистальтикой желудка и открытием пилоруса [23,55].

Эти факторы могут вызвать растяжение стенки желудка и укорочение брюшного отдела пищевода по типу “раздутого воздушного шара” [23,105]. Такое состояние встречается редко, например, при остром расширении желудка [62]. С другой стороны, было выявлено, что у больных ГЭРБ после еды снижается давление НПС [105], и нарастает частота ТРНПС [55,63]. Имеется связь между степенью

рефлюкса и степенью задержки эвакуации из желудка [12,36], однако не ясно, что в этом случае первично.

С другой стороны, рефлюкс после еды слабо повреждает слизистую пищевода вследствие буферных свойств пищи. Поэтому результаты рН-метрии пищевода в течение первых 2 часов после еды считаются недостоверными [61]. Исследования методами сцинтиграфии с технецием 99 и ультрасонографии показали, что замедленная эвакуация из желудка имеет место у 40-60% больных ГЭРБ [53,118], то есть далеко не у всех [62]. Многие авторы не находят разницы в скорости опорожнения желудка у здоровых людей и больных ГЭРБ [18,123]. Наоборот, они считают, что при ГЭРБ часто наблюдается недостаточность пилорического сфинктера и желчный рефлюкс [92,31]. Однако возможно сочетание дуоденогастрального рефлюкса и задержки опорожнения желудка. Таким образом, значение нарушений опорожнения желудка в патогенезе ГЭРБ, до настоящего времени не совсем ясно [56,99,123].

Агрессивность желудочного содержимого. В современной литературе нет доказательств особой агрессивности содержимого желудка у больных ГЭРБ по сравнению со здоровыми людьми [7,58]. Однако было обнаружено, что объем рефлюксата у больных эзофагитом значительно больше, и он чаще достигает верхних отделов пищевода [44,81,116,]. Вредное влияние на слизистую пищевода оказывают соляная кислота, пепсин, желчные соли и кислоты, панкреатические ферменты [91,99,128]. Каждый из этих факторов в отдельности мало повреждает слизистую пищевода, однако их сочетание резко увеличивает вредное воздействие по типу «гремучей смеси» [50,128]. В то же время достоверной связи между составом рефлюксата и тяжестью эзофагита не выявлено [31,71,127,].

Состав рефлюксата имеет значение в патогенезе пищевода Барретта, осложняющего ГЭРБ и являющегося предраковым заболеванием. Было обнаружено, что метаплазия эпителия происходит по желудочному типу при рефлюксе содержимого желудка [37,50,104], и по кишечному, более опасному в плане развития аденокарциномы, при забросе дуоденального содержимого [37,41,92,109].

Микрофлора рефлюксата, грам-положительная и грам-отрицательная, с одинаковой частотой встречается у здоровых людей и больных ГЭРБ [4,90], и, по-видимому, не играет роли в воспалительном процессе в пищеводе. Анаэробная флора чаще отмечаются при язвенном эзофагите [4].

Значение *Helicobacter pylori* в патогенезе эзофагита точно не установлено [103]. Одни авторы считают, что повреждение слизистой пищевода усиливается в присутствии *Helicobacter pylori* [104], который может играть роль в развитии пищевода Барретта [104]. Другие исследователи выявляют *Helicobacter pylori* при эзофагите намного реже, чем у асимптоматических больных [34,93,97,131].

В настоящее время большинство исследователей пришло к выводу, что медикаментозное подавление *Helicobacter pylori* ведет к усилению ГЭРБ и эзофагита [11,34,57,77]. Сведений, почему это происходит, в литературе не обнаружено.

Пищеводный клиренс. Согласно современным представлениям, разница между физиологическим и патологическим ГЭР заключается, прежде всего, в том, насколько быстро пищевод освобождается от рефлюксата [28,80]. Очищение пищевода от кислого желудочного содержимого происходит путем

нейтрализации его бикарбонатом слюны и желез пищевода [76], эвакуации обратно в желудок под действием силы тяжести [99] и перистальтики пищевода [8,30,99].

Объемы выделенной слюны и секреция подслизистых желез не имеют различия у здоровых людей и больных ГЭРБ [99]. Удаление слюнных желез в эксперименте не приводит к эзофагиту даже в присутствии кислоты в пищеводе [76]. Однако при эзофагите имеет место пролиферация подслизистых желез пищевода и увеличение их секреции [129]. В последние годы в секрете слюнных и пищеводных желез обнаружен эпидермальный фактор роста, играющий роль в защите и регенерации эпителия [40,82].

Удаление рефлюксата из пищевода происходит, прежде всего, за счет перистальтики. Значение имеют только пропульсивные первичные и вторичные сокращения [5,13,73]. Более важное значение имеет первичная перистальтика, в ответ на глотание слюны [13,87], но это мнение разделяют не все авторы [5,8,101].

Одновременная манометрия и рН-метрия показали, что амплитуда перистальтических волн значительно снижается при эзофагите [81,101]. Заброс кислоты вызывает дисмоторику пищевода с возрастанием числа непропульсивных третичных волн [81,85]. Аналогичные результаты получены и при импедансном исследовании пищевода [85]. Другие авторы считают, что 40-50% больных ГЭРБ, в том числе около трети с эрозивным эзофагитом, имеют показатели клиренса сопоставимые с таковыми у здоровых людей [14,80]. Поэтому до сих пор неясно, что является первичным, эзофагит или нарушение перистальтики [99].

Биохимические исследования последних лет показали, что при эзофагите происходит увеличение эндогенной монооксида азота (NO), которая снижает частоту и амплитуду первичной перистальтики [30,47,64]. Имеют место также нарушения в системе ацетилхолин-протеинкиназа С [51], вследствие нарушений выделения Ca^{++} [51,114]. Ацетилхолин является главным медиатором вагусов, отвечающих за эффективную перистальтику пищевода.

Многие исследователи не находят улучшения перистальтики после заживления эзофагита [17,101]. С этим обычно связывают неудачи в хирургическом лечении ГЭРБ [84]. Другие авторы считают, что перистальтика восстанавливается после эффективной операции [69,75].

Следует отметить, что механизмы клиренса полностью сформированы уже у новорожденных, в том числе и у недоношенных детей. [42,87].

Резистентность слизистой пищевода. В литературе имеется мало сведений о том, как происходит защита слизистой пищевода от агрессивного желудочного содержимого. Ясно только то, что эта реакция неодинакова у разных людей [30,69].

Согласно данным R.C. Orlando 1997 [99], защита пищевода происходит на трех уровнях: 1) Предэпителиальная защита: а) слой слизи; б) слой воды; в) поверхностная концентрация ионов бикарбоната; 2) Эпителиальная защита: а) апикальная клеточная мембрана; б) межклеточный барьер; в) внутри- и внеклеточные буферные системы; г) процессы регуляции рН; 3) Постэпителиальная защита: а) кровообращение; б) тканевой кислотно-щелочной баланс;

Первый уровень защиты обеспечивается секрецией слюнных и пищеводных желез, продуцирующих слизь [35,50,116]. Однако этот барьер создает небольшое препятствие для ионов H^+ на пути к эпителию [99]. При начавшемся эзофагите, в секрете слюнных и пищеводных желез снижается количество защитных факторов - муцина [35] и эпидермального фактора роста [40], что нарушает регенерацию слизистой.

Исследования с использованием апикальных микроэлектродов показали, что в здоровых тканях ионы H^+ не проникают через апикальную мембрану или гликопротеин межклеточного пространства [30,99]. Если кислота все-таки проникает по внеклеточным пространствам, то она обычно нейтрализуется клеточным бикарбонатом [50,99]. При ГЭРБ эти свойства эпителия ослабевают, а экспозиция кислоты приводит к гибели верхних слоев эпителия [99]. В ответ на повреждение верхних слоев эпителия, в качестве защитной реакции, происходит пролиферация и гиперплазия клеток базального слоя [99]. При длительном хроническом эзофагите погибший эпителий пищевода может замещаться эпителием Барретта. Эта вероятность возрастает, если эзофагит носит эрозивный или язвенный характер [40,109,126].

Начавшийся эзофагит поддерживается различными медиаторами воспаления – простагландинами [64,126], свободными радикалами O_2 [106], лейкотриенами [126]. Эпителиальная реакция на кислоту различна у здоровых и больных ГЭРБ и восстанавливается после эффективного медикаментозного или хирургического лечения [69].

Таким образом, единого мнения о механизме предотвращения ГЭР в литературе нет. Наиболее важной структурой, по-видимому, является НПС. В литературе отражены некоторые физиологические характеристики НПС, однако, данные о его анатомическом строении противоречивы. Противоречивы также вопросы зрелости и функционирования НПС у детей.

В основе патогенеза ГЭРБ лежит несколько факторов, которые связаны между собой по типу «порочного круга». Слабость НПС, снижение клиренса и резистентности слизистой пищевода приводят к эзофагиту. Эзофагит, в свою очередь, снижает компетентность НПС, клиренс и способность эпителия к регенерации. Из данных литературы трудно выявить какие механизмы патогенеза являются ведущими, что требует их дальнейшего изучения. Поэтому при лечении ГЭРБ, медикаментозном или хирургическом, приходится учитывать все эти факторы.

Литература

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия: - СПб.: ИЧП «Хардфорд», 1996, т.1. – 384 с.
2. Кривченя Д.Ю., Дубровин А.Г. Эзофагоманометрия в диагностике хирургических заболеваний пищевода у детей // Вестн. хир. – 1990. - № 6. – С. 78-80.
3. Левин М.Д., Махлин А.М., Троян В.В. К патогенезу гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Вопросы охраны матер. и детства. – 1989. - № 12. – С. 11-17.
4. Микробный пейзаж дистального отдела пищевода у новорожденных детей с острым эзофагитом / Т.В.Красовская, Т.Н.Кобзева, Ю.И.Кучеров и др. // Детский доктор. – 2000. - № 2. – С. 12-15.

5. Пищевод новорожденного / Ф.Ф.Сакс, М.А.Медведев, В.Ф.Байтингер, А.И.Рыжов. – Томск, Издательство Томского университета, 1988. – 104 с.
6. Результаты консервативной терапии упорных срыгиваний дисфункционального характера у новорожденных и грудных детей / С.Я.Долецкий, В.В.Гаврюшов, Н.П.Ревенко, О.А.Сурикова // Педиатрия. – 1984. - № 9. – С. 47-50.
7. Свирепо П.В. Влияние кислотности желудочного сока на возникновение рефлюкс-эзофагита // Клінічн. хірургія. – 1998. - № 4. – С. 9-10.
8. Функциональные нарушения пищевода в хирургической практике / Э.А.Степанов, А.Ю. Разумовский, Ю.И.Кучеров, С.Ю.Харламов // Детская хирургия. - 2000. – № 6. - С. 31-35.
9. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей – актуальная проблема детской гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и курортологии. – 2002. - № 1. – С. 62- 67.
10. Abe S. Experimental and clinical studies on lower esophageal sphincter motor function with special reference to the influence of vagal denervation // J. Smooth. Muscle Res. – 1994. - v.30, n.3. - p. 97-110.
11. A case of esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* / T.Koike, S.Ohara, H.Sekine e.a. // Nippon. Shokak. Gakkai. Zasshi. – 1998. - v. 95. n. 4. p. 317-320.
12. Aktas A., Ciftci I., Caner B. The relation between the degree of gastro-oesophageal reflux and the rate of gastric emptying // Nucl. Med. Commun. - 1999. - v. 20, n. 10. - p. 907-910.
13. Allen M.L., Castell J.A., DiMarino A.J. Mechanisms of gastroesophageal acid reflux and esophageal acid clearance in heartburn patients // Am. J. Gastroenterol. – 1996. - v.91, n.9. - p. 1739-1744.
14. Ambulatory esophageal pressure and pH-monitoring in patients with high-grade reflux esophagitis / R.Timmer, R.Breumelhof, J.H.Nadorp, A.J.Smout // Dig. Dis. Sci. - 1994. - v. 39, n. 10. – p. 2084-2089.
15. Antireflux surgery in children under 3 month of age / E.W.Fonkalsurd, J. Bustorff-Silva, C.A.Perez e.a. // J. Pediatr. Surg. - 1999. - v. 34, n. 4. - p. 527-531.
16. A porcine model of gastroesophageal reflux / B.W.Schopf, G.Blair, S.Dong, K.Troger // J. Invest. Surg. – 1997 - v. 10, n. 3. - p. 105-114.
17. A prospective study of the effect of fundoplication on primary and secondary peristalsis in the esophagus / S.Tew, G.G.Jamieson, R.H.Holloway e.a. // Dis. Esophagus. - 1997. - v. 10, n. 4. – p. 274-252.
18. Are scintiscans accurate in the selection of the reflux patients for pyloroplasty? / D.G.Johnson, B.S.Reid, R.L.Meyers e.a. // J. Pediatr. Surg. - 1998. - v. 33, n. 4. - p. 573-579.
19. Armenian B. Transitory relaxation of the esophageal inferior sphincter and gastroesophageal reflux // Rev. Med. Suisse. Romande. – 1997. - v.117, n.10. - p. 797-799.
20. Benhamou P.H., Dupont C. Measuring gastroesophageal reflux in children // Presse. Med. – 1994. - v.23, n.33. - p. 1507-1511.
21. Berezin I., Daniel E.E., Huizinga J.D. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the canine distal esophagus // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1994. - v.72, n. - p. 1049-1059.

22. Berstad T. Gastro-oesophageal reflux and chronic respiratory disease in infants and children: surgical treatment // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. - v.211, Suppl. - p. 26-28.
23. Boix-Ochoa J. Gastroesophageal reflux // *Pediatric Surgery.* – Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, London, Boca Raton, 1986. - v.1. - p. 712-719.
24. Burdiles-Pinto P. Gastroesophageal reflux: new concepts on physiopathology and treatment // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 1994. - v. 59, n. 2. - p. 102-113.
25. Characteristics of lower esophageal sphincter relaxation induced by pharyngeal stimulation with minute amounts of water / R.K.Mittal, C.Chiareli, J.Liu, R.Shaker // *Gastroenterol.* - 1996. - v. 111, n. 2. - p. 378-384.
26. Characterization of excitatory and inhibitory motor neurons to the guinea pig lower esophageal sphincter / S.J.Brookes, B.N.Chen, W.M.Hodgson, M.Costa // *Gastroenterol.* - 1996.- v. 111, n. 1. - p. 108-117.
27. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs / J.Boulant, J.Fioramonti, M.Dapoigny e.a. // *Gastroenterol.* – 1994. - v. 107, n. 4. - p. 1059-1066.
28. Cioffi U., Rosso L., De Simone M. Gastroesophageal reflux disease. Pathogenesis, symptoms and complications // *Panminerva Med.* – 1998. – v. 40, n. 2. – p. 132-138.
29. Coexistence of vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y immunoreactivity within axon terminals in the canine and human lower esophageal sphincter: electron microscopy by a double immunogold labeling procedure / T.Tsumori, A.Ando, T.Domoto e.a. // *Acta. Anat. Basel.* - 1994. - v. 149, n. 4. - p. 272-278.
30. Coll S. C. A. Reflux esophagitis // *G.E.N.* - 1994. - v. 48, n. 3. - p. 179-189.
31. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease / W.K.Kauer, J.H.Peters, T.R.DeMeester e.a. // *Surgery.*- 1997. v. 122, n. 5. - p. 874-881.
32. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in normal subjects / I.Lidums, A.Lehmann, H.Checklin e.a. // *Gastroenterol.* - 2000. - v. 118, n. 1. - p. 7-13.
33. Correlation of lower esophageal mucosal ring and lower esophageal sphincter pressure / M.Y.Chen, D.J.Ott, D.L.Donati e.a. // *Dig. Dis. Sci.* - 1994. - v. 39, n. 4. - p. 766-769.
34. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis / H.B.El-Serag, A.Sonnenberg, M.M.Tamal e.a. // *Gut.* – 1999. - v. 45, n. 1. - p. 181-185.
35. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis / Z.Namiot, J.Sarosiek, M.Marcinkiewicz e.a. // *Dig. Dis. Sci.* - 1994. - v. 39, n. 12. - p. 2523-2529.
36. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship / J.Estevao-Costa, M.Campos, J.A.Dias e.a. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2001. - v. 32, n. 4. - p. 471-474.
37. DeMeester S.R. Management of Barrett's esophagus free of dysplasia // *Sem. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. - v. 9, n. 3. - p. 279-284.
38. Dent J. Gastroesophageal reflux disease // *Digest.* - 1999. v. 59, n. 5. -p. 433-445.
39. Determinants of esophageal sphincter relaxation induced by esophageal balloon distension in humans / M.W.Manthey, B.T.Massey, R.C.Arndorfer, W.J.Hogan // *Amer. J. Physiol.* - 1996. - v. 270, n. 6. - p. G1022-1027.

40. Diminished luminal release of esophageal epidermal growth factor in patients with reflux esophagitis / R.M.Rourk, Z.Namiot, M.C.Edmunds e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1994. - v. 89, n. 8. - p. 1177-1184.
41. Duodenal content reflux esophagitis in the rat: an animal model for the ulcer-associated cell lineage (UACL)? / A.M.Hanby, M.Pera, I.Filipe e.a. // *Amer. J. Pathol.* - 1997. - v. 151, n. 6. - p. 1819-1824.
42. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease / G.Salvia, B.DeVizia, F.Manguso e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2001. - v. 96, n. 6. - p. 1725-1732.
43. Effect of sumatriptan, a 5HT₁ agonist, on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux in healthy subjects // D.Sifrim, R.H.Holloway, J.Tack e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1999. - v. 94, n. 11. - p. 3158-3164.
44. Effects of body position on esophageal clearance motor response in refluxing children / Y.Vicente, M.J.Rodrigues, S.Cifala e.a. // 15th Internation. Symp. Paediatr. Surg. - Graz, 2002. - p. 47-47.
45. Effects of diaphragmatic plication in the antireflux barrier in rats / C.Soto, B.Qi, J.A.D.Padro, J.A.Tovar // *Cir. Pediatr.* - 1996. - v. 9, n. 4. - p. 149-153.
46. Endogenous cholecystokinin enhances postprandial gastroesophageal reflux in humans through extrasphincteric receptors / P.Clave, A.Gonzalez, A.Moreno e.a. // *Gastroenterol.* - 1998. - v. 115, n. 3. - p.597-604.
47. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans / J.W.Konturek, P.Thor, A.Lukashyk e.a. // *J. Physiol. Pharmacol.* - 1997. - v. 48, n. 2. - p. 201-209.
48. Esophageal body length, lower esophageal sphincter length, position and pressure in health and disease / R.E.Marshall, A.Anggiansah, C.L.Anggiansah e.a. // *Dis. Esophagus.* - 1999. - v. 12, n. 4. - p. 297-302.
49. Esophageal manometry and 24-hour pH testing in management of gastroesophageal reflux patients / G.Perdikis, P.Wilson, R.A.Hinder e.a. // *Amer. J. Surg.* - 1997. - v.174, n. 6. - p. 634-637.
50. Esophagitis as the outcome of progressive failures of the defensive repertoire / G.P.Morris, M.J.Feldman, R.L.Barclay, W.G.Paterson // *Can. J. Gastroenterol.* - 1997. - v. 11, Suppl B. - p. 28B-36B.
51. Experimental esophagitis effects intracellular calcium stores in the cat lower esophageal sphincter / H.Rich, U.D.Sohn, J.Behar e.a. // *Amer. J. Physiol.* - 1997. - v. 272, n. 6. - p. G1523-1529.
52. Fan Y.P., Chakder S., Rattau S. Inhibitory effect of zinc protoporphyrin IX on lower esophageal sphincter smooth muscle relaxation by vasoactive intestinal polypeptide and other receptor agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - v. 285, n. 2. - p. 468-474.
53. Fonkalsurd E.W., Ament M.E. Gastroesophageal reflux in childhood // *Curr. Probl. Surg.* - 1996. - v. 33, n. 1. - p. 1-70.
54. Frequency of gastroesophageal reflux events induced by pharyngeal water stimulation in young and elderly subjects /P.Xie, J.Ren, E.Bardan e.a. // *Amer. J. Physiol.* - 1997. - v. 272, n. 2. - p. G233-237.

55. Gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. Ultrasound evaluation before and after cisapride administration / A.Carroccio, G.Iacono, G.Li-Voti e.a. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1992. - v. 27, n. 9. - p. 799-804.
56. Gastric emptying procedures decrease the risk of postoperative recurrent reflux in children with delayed gastric emptying / J.Bustorff-Silva, E.W.Fonkalzrud, C.A.Perez e.a. // *J. Pediatr. Surg.* - 1999. - v. 34, n. 1. - p. 79-82.
57. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms / M.Voutilainen, P.Sipponen, J.P.Mecklin e.a. // *Digestion.* - 2000. - v. 61, n. 1. - p. 6-13.
58. Gastroesophageal reflux, pulmonary and gastric function in patients with cystic fibrosis. Results of a randomized trial / E.H.Castro, M.Perdomo-Geraldi, R.Gimeno-Benitez e.a. // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* - 1996. - v. 26, n. 3. - p. 183-186.
59. Gastroesophageal sphincter: a model / O.Korn, H.J.Stein, T.H.Richter, D.Liebermann-Meffert // *Dis. Esophagus.* - 1997. - v. 10, n. 2. - p. 105-109.
60. Harding S.M. Nocturnal asthma: role of nocturnal gastroesophageal reflux // *Chronobiol. Int.* - 1999. - v. 16, n. 5. - p. 641-662.
61. Hart J.J. Pediatric gastroesophageal reflux // *Amer. Fam. Physician.* - 1996. - v. 54, n. 8. - p. 2463-2471.
62. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury / M.G.Patti, H.I.Golaberg, M.Arcerito e.a. // *Amer. J. Surg.* - 1996. - v. 171, n. 1. - p. 182-186.
63. Holloway R.H., Penagini R., Ireland A.C. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation // *Amer. J. Physiol.* - 1995. - v. 268, n. 1. - p. G128-133.
64. Increased levels of prostaglandins and nitric oxide in esophageal mucosa of children with reflux esophagitis / A.Zicari, G.Corrado, M. Cavaliere e.a. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1998. - v. 26, n. 2. - p. 194-199.
65. Influence of breathing pattern on the esophagogastric junction pressure and esophageal transit / R.K.Mittal, H.A.Shaffer, S.Parrollisi, L.Baggett // *Amer. J. Physiol.* - 1995. - v. 269, n. 4. - p. G577-583.
66. Influence of physical factors on the development of gastroesophageal reflux in man: analysis by means of an experimental mechanical model / S.R.Gomes, E.Moreno-Gonzalez, G.J.Seoane e.a. // *Dysphagia.* - 1994. - v. 9, n. 1. - p. 26-34.
67. Inhibition of progressing primary esophageal peristalsis by pharyngeal water stimulation in humans / A.Trifan, J.Ren, R.Arndorfer e.a. // *Gastroenterol.* - 1996. - v. 110, n. 2. - p. 419-423.
68. Involvement of cholecystokinin A receptors in transient lower esophageal sphincter relaxations triggered by gastric distension / G.E.Boeckxstaens, D.P.Hirsch, M.Fakhry e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1998. - v.93, n.10. - p. 1823-1828.
69. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease? / R.Carlsson, L.Fandriks, C.Jonsson e.a. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1999. - v. 34, n. 5. - p. 454-458.
70. Katzka D.A., Sidhu M., Castell D.O. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1995. - v. 90, n. 2. - p. 280-284.

71. Katzka D.A., Gudeon R.M., Castell D.O. Normal patterns of acid exposure at the gastric cardia: a functional mid point between the esophagus and stomach // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1998. - v. 93, n. 8. - p. 1236-1242.
72. Kawahara H., Dent J., Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children // *Gastroenterol.* – 1997. - v. 113, n. 2. - p. 399-408.
73. Knight R.E., Wells J.R., Parrish R.S. Esophageal dysmotility as an important cofactor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // *Laryngoscope.* – 2000. - v. 11, n. 9. - p.1462 – 1466.
74. Kuwayama H., Fukuyo M. Role of Helicobacter pylory in reflux esophagitis // *Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi.* – 1997. - v. 97. n. 11. p. 932-935.
75. Langzeitergebnisse nach laparoskopischer partieller hinterer Fundoplikation bei Refluxpatienten mit gestörter Ösophagusperistaltik / M.Gadenstatter, A.Klingler, H.Klocker, G.J.Wetscher // *Wien. Klin.Wochenschr.* – 2000. - Bd. 112, N. 2. – S. 70-74.
76. La saliva en el reflujo gastro-esofagico experimental / P. Aldazabal, L.B. de Torre, S.Uriarte e.a. // *Cir. Pediatr.* - 1998, - t. 11, n. 1 - p. 19-24.
77. Lee J.M., O'Morain C.A. Different management for Helicobacter pylori positive and negative patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Gut.* - 1998. - v. 43, n. 1 Suppl. - p. 14-20.
78. Lin J., Parashar V.K., Mittal R.H. Asymetry of lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? // *Amer. J. Physiol.* – 1997. - v. 272, n. 1. - p. 1509-1517.
79. Lower esophageal sphincter relaxation characteristics using a sleeve sensor in clinical manometry / G.Shi, G.A.Ergun, M.Manka, P.J.Kahrilas // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1998. - v. 93, n. 12. - p. 2373-2379.
80. Manometria esofagica en la enfermedad por reflujo gastroesofagico. Incompetencia del esfinter esofagico inferior o dismotilidad esofagica? / D.M.A.Valdovinos, C.Flores, M.T.Facha, L.J.Koller // *Rev. Gastroenterol. Mex.* - 1999. - t. 64, n. 1. - p. 16-18.
81. Manometry and 24-hour ambulatory pH monitoring at two levels of the esophagus in patients with and without esophagitis / S.M.C.Mantilla, A.Ruiz de Leon, J.Perez de la Serna e.a. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* - 1998. - v. 90, n. 3. - p. 145-154.
82. Marcinkiewicz M., Grabowska S.Z., Czyzewska E. Role of epidermal growth factor (E.G.F.) in oesophageal mucosal integrity // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1998. - v. 14, n. 3. - p. 145-153.
83. Marked asymmetry of LES: important element of LES barrier in subsets of patients with reflux symptoms / K.F.Sluss, P.E.Donahue, E.B.Rypins e.a. // *Amer. J. Surg.* - 1995. - v. 61, n. 7. - p. 573-580.
84. McCallum R.W. Esophageal manometry: Is it useful in practice? // *Can. J. Gastroenterol.* - 1992. - v. 6, n. 4. - p. 209-211
85. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients / J.Fass, J.Silny, J.Braun e.a. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1994.- v. 29, n. 8. - p. 693-702.
86. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects / M.N.Schoeman, M.D.Tippett, L.M.Akkermans e.a. // *Gastroenterol.* – 1995. - v. 108, n. 1. - p. 83-91.
87. Mechanisms of gastroesophageal reflux in healthy premature infants / T.I.Omari, C.Barnett, A.Snel e.a. // *J. Pediatr.* - 1998. - v. 133, n. 5. - p. 650-654.

88. Munzer D.K. Angle of His in the cardioesophageal junction: Is it a primordial factor in reflux esophagitis? // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. - v. 32, n. 8. - p.847-850.
89. Murray J., Bates J.N., Conklin J.L. Nerve-mediated nitric oxide production by opossum lower esophageal sphincter // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – v. 39, n. 9. - p. 1872-1876.
90. Mutans streptococcal serotypes in children with gastroesophageal reflux disease / P.Holta, L.Aine, M.Maki e.a. // *ASDC. J. Dent. Child.* - 1997. - v. 64, n. 3. - p. 201-204
91. Narain P.K., DeMaria E.J., Heuman D.M. Lecithin protects against plasma membrane disruption by bile salts // *J. Surg. Res.* – 1998. - v. 78, n. 2. - p. 131-136.
92. Navaratnam R.M., Winslet M.C. Gastro-oesophageal reflux: the disease of millennium // *Hosp. Med.* – 1998. - v. 59, n. 8. - p. 646-649.
93. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux-esophagitis in older patients: case-control study in Japan / K.Haruma, H.Hamada, M.Mihara e.a. // *Helicobact.* - 2000. – v. 5, n. 1. - p. 24-29.
94. Ng S.C, Quak S.H., Gastroesophageal reflux in preterm infants: norms for extended distal esophageal pH monitoring // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1998. - v. 27, n. 4. - p. 411-414.
95. Non-adrenergic non-cholinergic neuron stimulation in the cat lower esophageal sphincter / N.Kortezova, Z.Mizhorkova, E.Milusheva e.a. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - v. 304, n. 1-3. - p. 109-115.
96. Nonspecific esophageal motility disorders in children without gastroesophageal reflux / J.A.Rosario, M.S.Medow, M.S.Halata e.a. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1999. - v. 28, n. 5. - p. 480-485.
97. O'Connor H.J. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: clinical implications and management // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1999. - v. 13, n. 1. - p. 117-127.
98. Oriowo M.A. Neural inhibition in the rat lower esophageal sphincter: role of beta 3-adrenoceptor activation // *Gen. Pharmacol.* - 1998. - v. 30, n. 1. - p. 37-41.
99. Orlando B.C. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defence, dysmotility, and acid exposure // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – v. 92, n. 4. - p. 3-5.
100. Orr W.C., Harnish M.J. Sleep-related gastroesophageal reflux: Provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – v. 12, n. 10. - p. 1033-1038.
101. Pai C.G. Secondary oesophageal peristalsis in gastro-oesophageal reflux disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. - v. 15, n. 1. - p. 30-34.
102. Preiksaitis H.G., Diamant N.E. Regional differences in cholinergic activity of muscle fibers from the human gastroesophageal junction // *Amer. J. Physiol.* - 1997. - v. 272, n. 6. - p. G1321-1327.
103. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis / L.N.Yerra, D.K.Bhasin, D.Panigrahi e.a. // *Trop. Gastroenterol.* - 1999. - v. 20, n. 4. - p. 175-777.
104. Prevalencia de mucosa cardial o fundica y presencia de *Helicobacter pylori* en la union de mucosas escamoso-columnar en pacientes con reflujo gastroesofagico cronico patologico / A.Csendes, G. Smoke, H.Christensen e.a. // *Rev. Med. Chil.* - 1999. - t. 127, n. 12. - p. 1439-1446.

105. Postrandial gastroesophageal reflux in normal volunteers and symptomatic patients / R.J.Mason, S.Oberg, O.G.Bremner e.a. // *J. Gastrointest. Surg.* - 1998. - v. 2, n. 4. - p. 342-349.
106. Reflux esophagitis in humans is mediated by oxygen-derived free radicals / G.J.Wetscher, R.A.Hinder, D.Bogchi e.a. // *Amer. J. Surg.* - 1995. - v. 170, n. 3. - p. 552-557.
107. Relationship between straining, transient lower esophageal sphincter relaxation, and gastroesophageal reflux in children / H.Kawahara, J.Dent, G.Davidson e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2001. - v. 96, n.7. - p. 2019-2025.
108. Richards W.G., Sugarbaker D.J. Neuronal control of esophageal function // *Chest. Surg. Clin. N. Amer.* - 1995. - v. 5, n. 1. - p. 157-171.
109. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / M.Fein, M.P.Ritter, T.R. DeMeester e.a. // *J. Gastrointest. Surg.* - 1999. - v. 3, n. 4. - p. 405-410.
110. Rouzade M.L., Fioramonti J., Bueno L. Role of 5-HT₃ receptors in the control by cholecystokinin of transient relaxations of the inferior esophageal sphincter in dogs. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 1996. - v. 20, n. 6-7. - p. 575-580.
111. Rowe M.I. *Essentials of pediatric surgery.* – St.Louis, Baltimore, Berlin: Mosby, 1995. – 889 p.
112. Salapatek A.M., Lam A., Daniel E.E. Calcium source diversity in canine lower esophageal sphincter muscle. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - v. 287, n. 1. - p. 98-106.
113. Scaillon M., Candranel S. Gastroesophageal reflux in children, a curiosity or a disease? // *Rev. Med. Brux.* - 1994. - v. 15, n. 1 – p. 14-18.
114. Signal transduction pathways in esophageal and lower esophageal sphincter circular muscle / P.Biancani, U.D.Sohn, H.G.Rich e.a. // *Amer. J. Med.* – 1997. - v. 103, n. 24. - p. 23S-28S
115. Simultaneous study of tones of the lower esophageal sphincter and proximal stomach in healthy humans / F.Zerbib, S.B.Des Varannes, D.C.Roze, J.P.Galmiche // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 1996. - v. 20, n. 12. - p. 1078-1083.
116. Singh P., Taylor R.H., Colin-Jones D.G. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1994. - v. 89, n. 3. - p. 349-356.
117. Some characteristics of the muscularis mucosae of the cat lower esophageal sphincter / G.Dobreva, Z.Mizhorkova, N.Kortezova, M.Papasova // *Gen. Pharmacol.* - 1994. - v. 25, n. 4. - p. 639-643.
118. Taminiau J.A. Gastro-oesophageal reflux in children // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1997. - v. 223, n. 1. – p. 18-20.
119. The gastric cardia: fact or fiction? / S.P.Kilgore, A.H.Ormsby, T.L.Gramlich e.a. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2000. - v. 95, n. 4. - p. 921-924.
120. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations / L.D.Hill, R.A.Kozarek, S.J.Kraemer e.a. // *Gastrointest. Endosc.* - 1996. - v. 44, n. 5. - p. 541-547.
121. The hypertensive lower esophageal sphincter / N.Katada, R.A.Hinder, P.R.Hinder e.a. // *Amer. J. Surg.* - 1996. - v. 172, n. 5. - p. 439-442.

122. The role of a defective lower esophageal sphincter in the clinical outcome of treatment for gastroesophageal reflux disease / M.Costantini, G.Zaninotto, M.Anselmino e.a. // Arch. Surg. - 1996. - v. 131, n. 6. - p. 655-659.
123. Thompson M. Gastroesophageal reflux // Croh-Wargo S., Thompson M., Cox J. Nutrition care for high-risk newborns. – Chicago: 2000. – p. 457-465.
124. Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in healthy subjects and gastroesophageal reflux // G.J.Wetscher, R.A.Hinder, G.Perdikis e.a. // Dig. Dis. Sci. - 1996. - v. 41, n. 12. - p. 2377-2382.
125. Tomita R., Kurosu Y., Munakata K. Relationship between nitric oxide and non-adrenergic non-cholinergic inhibitory nerves in human lower esophageal sphincter // J. Gastroenterol. - 1997. - v. 32, n.1. - p. 1-5.
126. Triadafilopoulos G., Kaczynska M., Iwane M. Esophageal mucosal eicosanoids in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. - 1996. - v. 91, n. 1. - p. 65-74.
127. Twenty-four-hour gastric luminal pH in normal subjects: influence of probe position, food, posture, and duodenogastric reflux / A.P.Barlow, R.A.Hinder, T.R.DeMeester, K.Fuchs // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. - v.89, n.11. - p.2006-2010.
128. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterol. - 1996. - v. 111, n. 5. - p. 1192-1199.
129. Van Nieuwenhove Y., Willems G. Gastroesophageal reflux triggers proliferative activity of the submucosal glands in the canine esophagus // Dis. Esophagus. - 1998. - v. 11, n. 2. - p. 89-93.
130. Vector volum study of the effects of laparoscopic fundoplication on the refluxing esophagus of piglets / P.Olivares, Y.Vicente, I.Vazques e.a. // 5-th European Congress of Pediatric Surgery. – Tours, 2003. – GPS 315.
131. Wu J.C., Sung J.J., Chan F.K. Helicobacter pylori infection in association with milder gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2000. - v. 14, n. 3. - p. 427-432.